



KARYA TULIS AKHIR

**PENGARUH PEMBERIAN OAT (ETAMBUTOL, PIRAZINAMID, DAN
LEVOFLOKSASIN) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI SEL
GINJAL PADA TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus strain wistar*)**

Oleh :

GAFRINDA KAUTSARI

201510330311107

UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MALANG

FAKULTAS KEDOKTERAN

2019

HASIL PENELITIAN

**PENGARUH PEMBERIAN OAT (ETAMBUTOL, PIRAZINAMID, DAN
LEVOFLOKSASIN) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI SEL
GINJAL PADA TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus strain wistar*)**

KARYA TULIS AKHIR

Diajukan kepada
Universitas Muhammadiyah Malang
Untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan
Dalam Menyelesaikan Program Sarjana
Fakultas Kedokteran

Oleh:

Gafrinda Kautsari

201510330311107

UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MALANG

FAKULTAS KEDOKTERAN

2019

LEMBAR PENGESAHAN

KARYA TULIS AKHIR

LEMBAR PENGESAHAN

LAPORAN HASIL PENELITIAN

Telah Disetujui Sebagai Hasil Penelitian Untuk Memenuhi Persyaratan
Pendidikan Sarjana Fakultas Kedokteran
Universitas Muhammadiyah Malang

Tanggal : 28 Januari 2019

Pembimbing I

dr. Thontowi Djauhari, M.Kes.

Pembimbing II

dr. Risma Karlina Prabawati, Sp. S.

Mengetahui,

Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang

Dekan,

Dr. dr. Meddy Setiawan, Sp. PD, FINASIM.

PERNYATAAN ORISINALITAS

Dengan menyebut nama Allah SWT

Yang bertanda tangan dibawah ini saya :

Nama : Gafrinda Kautsari

NIM : 201510330311107

Judul Penelitian : PENGARUH PEMBERIAN OAT (ETAMBUTOL, PIRAZINAMID, DAN LEVOFLOKSASIN) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI SEL GINJAL PADA TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus strain wistar*).

Menyatakan dengan sesungguhnya usulan proposal karya tulis saya berupa ide, judul, maupun isi dari proposal yang dibuat merupakan hasil pemikiran diri sendiri (non plagiatisme) dan hasil dari tugas (pekerjaan yang saya lakukan sendiri). Jika usulan proposal saya terbukti plagiatisme saya bersedia menerima sanksi yang harus saya terima.

Demikian surat pernyataan saya,

Malang, 28 Januari 2019

Gafrinda Kautsari

LEMBAR PENGUJIAN

Karya Tulis Akhir oleh Gafrinda Kautsari ini
telah diuji dan dipertahankan di depan Tim Penguji
pada tanggal 28 Januari 2019

Tim Penguji

dr. Thontowi Djauhari, M.Kes.

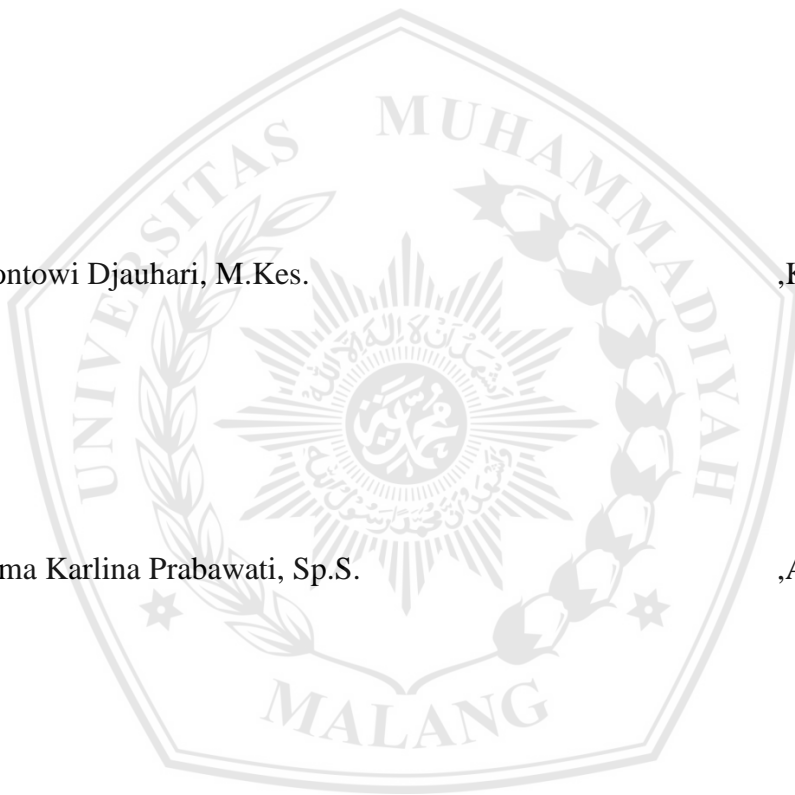
,Ketua

dr. Risma Karlina Prabawati, Sp.S.

,Anggota

dr. Ruby Riana Asparini, Sp.BP-RE (K).

,Anggota



KATA PENGANTAR



Assalamu'alaikum Warahmatullah Wabarakatuh

Puji syukur kehadiran Allah Subhanahu wata'ala Yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang dan atas karunia-Nya, penulisan tugas akhir ini dapat selesai dengan baik. Shalawat serta salam selalu tercurahkan kepada Rasulullah Muhammad shalallahu alaihi wasallam, keluarganya dan para sahabatnya. Penelitian tugas akhir ini berjudul “Pengaruh Pemberian OAT (Etambutol, Pirazinamid, dan Levofloksasin) Terhadap Gambaran Histopatologi Sel Ginjal Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus strain wistar*)”. Tugas akhir ini diajukan untuk memenuhi persyaratan Pendidikan Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang.

Penulis menyadari tugas akhir ini masih jauh dari kata sempurna, oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan saran dan masukan yang membangun. Semoga karya tulis ini dapat menambah wawasan keilmuan dan bermanfaat bagi semua pihak.

Wassalamu'alaikum Warahmatullah Wabarakatuh

Malang, 28 Januari 2019

Penulis

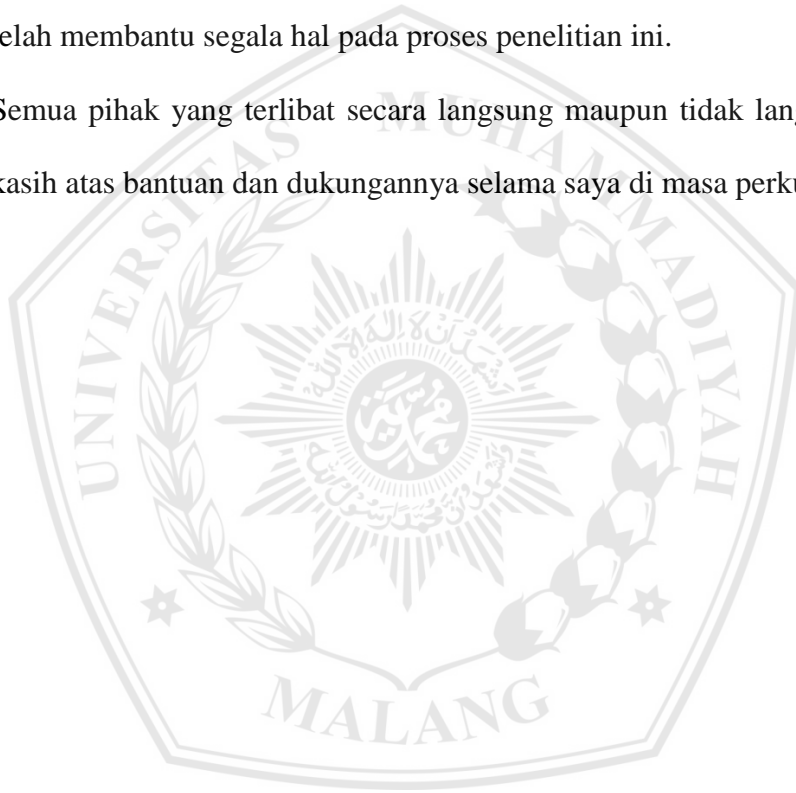
UCAPAN TERIMA KASIH

1. Dr. dr. Meddy Setiawan, Sp.PD FINASIM, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang atas ilmu dan bimbingannya selama di Fakultas Kedokteran UMM.
2. dr. Moch. Ma'roef, Sp.OG, selaku Wakil Dekan I Fakultas Kedokteran UMM atas kesediaan waktu dan penyampaian ilmu yang sangat bermanfaat bagi masa depan para mahasiswa FK UMM.
3. dr. Sri Adila Nurainiwati, Sp.KK, selaku Wakil Dekan II Fakultas Kedokteran UMM yang senantiasa bersabar dalam membimbing dan mengajarkan ilmunya kepada kami.
4. dr. Indra Setiawan, Sp.THT-KL, selaku Wakil Dekan III, yang penuh semangat dalam menyampaikan ilmu dan motivasi yang membangun semangat kami selama menjalani pendidikan di Fakultas Kedokteran.
5. dr. Thontowi Djauhari, M.Kes, selaku pembimbing 1, atas kesabaran, kebaikan hati, serta kesediaan dalam meluangkan waktu dalam membimbing penulis hingga dapat menyelesaikan penelitian ini dengan baik.
6. dr. Risma Karlina Prabawati, Sp. S., selaku pembimbing 2, atas kesabaran, kebaikan hati, serta kesediaan dalam meluangkan waktu dalam membimbing penulis hingga dapat menyelesaikan penelitian ini dengan baik.

7. dr. Ruby Riana Asparini, Sp.BP-RE (K)., selaku penguji tugas akhir ini, atas segala masukan dan arahan yang sangat bermanfaat dalam pengerjaan tugas akhir ini dan kesediaan waktu, sehingga tugas ini dapat diselesaikan dengan baik.
8. Seluruh Dosen Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang yang telah memberikan ilmu dan dukungan kepada penulis dalam menyelesaikan studi.
9. Orang tua saya bapak Gatot Soebijakto, ibu Luluk Aflakah dan saudara saya mas Arif dan adik Abi yang memberikan kasih sayang, mengorbankan segala waktu, tenaga, dan materi agar saya dapat menjalani masa perkuliahan dengan lancar dan baik. Terima kasih pula atas semua doa yang telah dipanjatkan kepada Allah, sehingga saya selalu diberikan kemudahan.
10. Seluruh dosen pengajar FK UMM yang telah memberikan bekal ilmu dan pengetahuan.
11. Seluruh staff TU, bu Endah, pak Heri, mbak Citra, mbak Nuke, mas Joko, dan mas Didit yang telah membantu administrasi penulis dalam menyelesaikan tugas akhir.
12. Staff MEARS yang bersedia membantu setiap tahapan proses penelitian hingga penyelesaian tugas akhir ini.
13. Teman-teman grup diskusi, Intan, Isna, Regita, Shinta, Rifqah, Sheilla, Cica, Sarah, Adnes, dan Bunga yang telah memberikan dukungan dan bantuan selama perkuliahan.
14. Sejawat FK UMM angkatan 2015, *Metacarpal'15*, atas dukungan, bantuan, dan kerjasamanya. Semoga kelak dapat menjadi dokter-dokter profesional

yang barokah, sukses dunia akhirat, dan senantiasa dalam ketaatan kepada Allah SWT.

15. M. Mufidz Firmansyah, tak henti-hentinya selalu memberikan semangat dan doa agar segera menyelesaikan tugas akhir ini.
16. Teman-teman KKN 66 Wiroborang yang telah memberikan semangat dan dukungan selama ini.
17. Teman seperjuangan kelompok penelitian obat, mengkudu, dan jahe yang telah membantu segala hal pada proses penelitian ini.
18. Semua pihak yang terlibat secara langsung maupun tidak langsung, terima kasih atas bantuan dan dukungannya selama saya di masa perkuliahan ini.



DAFTAR ISI

	Halaman
LEMBAR PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	iii
LEMBAR PENGUJI.....	iv
KATA PENGANTAR	v
UCAPAN TERIMA KASIH.....	vi
ABSTRAK.....	ix
<i>ABSTRACT</i>	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xviii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Bagi Peneliti.....	4
1.4.2 Bagi Pengembangan Ilmu Pengetahuan	4
1.4.3 Bagi Masyarakat	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Tuberkulosis.....	6

2.1.1 Patogenesis Tuberkulosis.....	7
2.1.2 Terapi Tuberkulosis	9
2.1.3 Tuberculosis- <i>Multidrug Resistance (TB-MDR)</i>	10
2.1.3.1 Etiologi Munculnya TB-MDR	11
2.1.3.2 Prinsip Terapi TB-MDR.....	12
2.2 Obat TB Lini Kedua (<i>Second Line Drug</i>).....	17
2.2.1 Etambutol.....	17
2.2.2 Pirazinamid	19
2.2.2 Levofloksasin	20
2.3 Ginjal	21
2.3.1 Anatomi Ginjal	21
2.3.2 Fisiologi Ginjal	24
2.3.2.1 Filtrasi Glomerulus.....	26
2.3.2.2 Reabsorpsi Tubulus	26
2.3.2.3 Sekresi Tubulus	27
2.3.2.1 Ekskresi Urine	27
2.3.3 Histologi Ginjal	28
2.3.3.1 Korpuskulum Ginjal.....	28
2.3.3.2 Tubulus Kontortus Proksimal.....	30
2.3.3.3 Gelung Nefron (Ansa Henle)	30
2.3.3.4 Tubulus Kontortus Distal	31
2.3.3.5 Tubulus Koligentes	31
2.3.3.6 Interstitium Ginjal	31
2.3.4 Induksi Obat TB-MDR Terhadap Histopatologi Ginjal	33
2.3.4.1 Kerusakan Histopatologi Ginjal	39

2.4 Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>)	40
BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN	42
3.1 Kerangka Konseptual.....	42
3.2 Hipotesis	44
BAB 4 METODE PENELITIAN	45
4.1 Jenis Penelitian	45
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian	45
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	45
4.3.1 Populasi.....	45
4.3.2 Sampel	45
4.3.3 Besar Sampel	45
4.3.4 Teknik Pengambilan Sampel	46
4.3.5 Karakteristik Sampel Penelitian	46
4.3.5.1 Kriteria Inklusi	46
4.3.5.2 Kriteria Eksklusi.....	47
4.3.5.3 Kriteria Drop Out	47
4.3.6 Variabel Penelitian.....	47
4.3.6.1 Variabel Bebas	47
4.3.6.2 Variabel Tergantung.....	47
4.3.7 Definisi Operasional	47
4.4 Alat dan Bahan Penelitian.....	48
4.4.1 Alat dan Bahan Pemeliharaan Tikus.....	48
4.4.2 Alat dan Bahan Bedah Tikus	49
4.4.3 Bahan Penelitian	49
4.4.4 Alat dan Bahan Pembuatan Sediaan Histopatologi ...	49
4.5 Prosedur Penelitian	50

4.5.1 Proses Adaptasi.....	49
4.5.2 Pembagian Kelompok Tikus.....	49
4.5.3 Pemberian Etambutol , Pirazinamid, dan Levofloksasin	49
4.5.4 Pelaksanaan Terminasi	52
4.6 Penanganan Hewan Coba Setelah Pembedahan	55
4.7 Alur Penelitian	56
4.8 Analisis Data.....	56
4.9 Jadwal Penelitian	57
BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA	58
5.1 Hasil Penelitian.....	58
5.2 Analisis Data.....	59
BAB 6 PEMBAHASAN.....	61
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	66
7.1 Kesimpulan	66
7.2 Saran	66
DAFTAR PUSTAKA	67
LAMPIRAN.....	71

DAFTAR TABEL

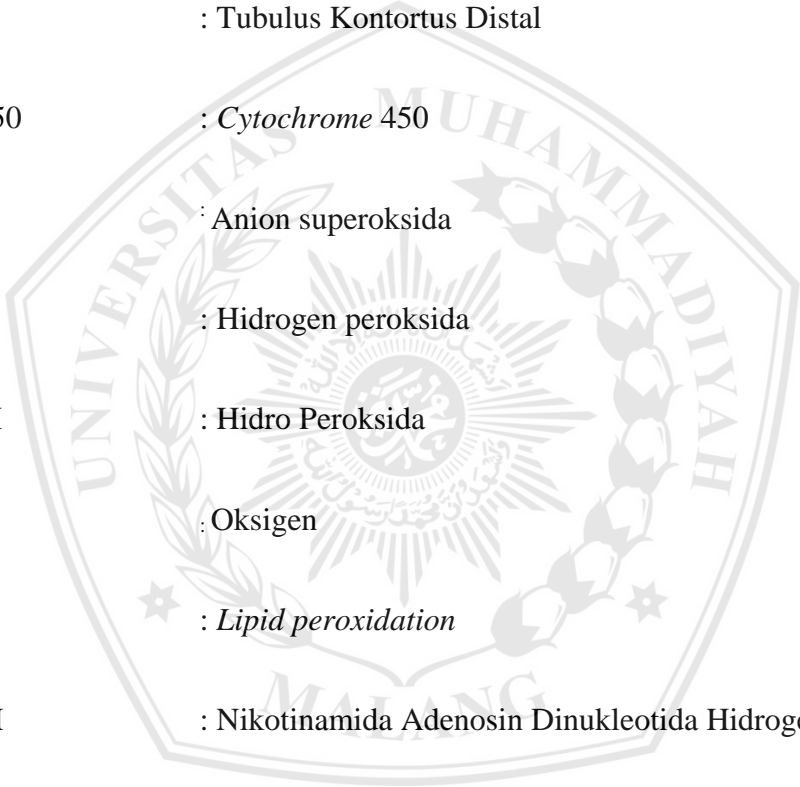
Tabel	Halaman
2.1 Langkah-langkah Penyusunan Rejimen Terapi TB-MDR.....	15
4.1 Definisi Operasional	47
4.2 Penentuan Dosis OAT MDR-TB Berdasarkan Kelompok Berat Badan Pasien	51
4.3 Konversi Perhitungan Dosis	51
4.4 Jadwal Penelitian	57
5.1 Data Hasil Penelitian pada Semua Kelompok	58
5.2 Uji Normalitas <i>Shapiro-Wilk</i>	58
5.3 Uji T-tidak Berpasangan	58

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 <i>Second Line Drug</i>	13
2.2 Letak Anatomis Ginjal (<i>Ren</i>)	21
2.3 Penampang Ginjal (<i>Ren</i>)	22
2.4 Struktur pada Ginjal (<i>Ren</i>)	24
2.5 Struktur Fisiologi Ginjal Umum	24
2.6 Struktur Nefron	28
2.7 Histologi Korpuskulum dan Tubulus.....	29
2.8 Histologi Ginjal Normal Manusia.....	32
2.9 Reaksi Obat dalam Induksi Inflamasi Interstitial.....	38
2.10 Infiltrasi Sel Radang Interstitial	40
2.11 <i>Rattus norvegicus Strain Wistar</i>	41
5.1 Kontrol Negatif	59
5.2 Kontrol Positif.....	59

DAFTAR SINGKATAN

TB	: Tuberkulosis
Kemenkes	: Kementrian Kesehatan
CMSA	: <i>Case Management Society of America</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
TB-MDR	: <i>Tuberculosis Multi Drug Resistance</i>
OAT	: Obat Anti Tuberkulosis
PMDT	: <i>Programmatic Management Drug Resistance TB</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RNS	: <i>Reactive Nitrogen Species</i>
DOTS	: <i>Directly Observed treatment Shortcourse</i>
ISTC	: <i>International Standards for Tuberculosis Care</i>
MDG	: <i>Millenium Development Goals</i>
PPDI	: Pedoman Penatalaksanaan dan Diagnosis Tuberkulosis Indonesia
PMO	: Pengawas Menelan Obat
INH	: Isoniazid
TB-XDR	: <i>Tuberculosis Extensively-Drug Resistant</i>



PZA	: Pirazinamid
E	: Etambutol
Lfx	: Levofloksasin
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
TKP	: Tubulus Kontortus Proksimal
TKD	: Tubulus Kontortus Distal
CYP450	: <i>Cytochrome 450</i>
O ₂ ⁻	: Anion superoksida
H ₂ O ₂	: Hidrogen peroksida
ROOH	: Hidro Peroksida
O ₂	: Oksigen
LPO	: <i>Lipid peroxidation</i>
NADH	: Nikotinamida Adenosin Dinukleotida Hidrogen
GSH	: <i>Reduced Glutathione</i>
Th	: T helper
IL	: Interleukin
APC	: <i>Antigen Precenting Cells</i>
CMC	: <i>Carboxymethyl Cellulose</i>

DAB : *Diaminobenzidine*

PBS : *Phosphate Buffer Saline*

DIIN : *Drug-Induced Acute Interstitial Nephritis*

AKI : *Acute Kidney Injury*



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Analisis Data	71
2. Dokumentasi	72
3. Surat Etik Penelitian	74
4. Surat Keterangan Telah Selesai Melakukan Penelitian	75
5. Surat Keterangan Pembacaan PA	76
6. Surat Keterangan Lolos Komisi Ilmiah (Mears)	77
7. Berita Acara Bimbingan Tugas Akhir	78
8. Surat Keterangan Uji Plagiasi FK UMM	79

DAFTAR PUSTAKA

- Aditama YT, 2000, Manajemen Administrasi Rumah Sakit, Jakarta : UI Press.
- Alexandru I, 2011, *Experimental Use of Animals in Research Spa*, Balneo-Res. J., 2(1): 65-9.
- Animal Care Program. 2011. Animal Specific Training: Rats. University of Wisconsin-Milwaukee. 8 september 2012. www.uwm.edu/usa/acp/training/manual/manual_rats.cfm.
- Arifin WN, Zahiruddin WM, 2017, *Sample Size Calculation in Animal Studies Using Resource Equation Approach*, Malays J Med Sci, 24(5), pp: 101–105.
- Bartoli, Ettore., 2016, *Adverse Effects od Drugs on The Kidney*. European Journal of Internal Medicine, Vol. 28. pp: 1-8.
- Bird ST., Etminan M., Brophy JM., *et al*, 2013, *Risk of acute kidney injury associated with the use of fluoroquinolones*, Canadian Medical Association or its licensors; 185(10), pp: 475 - 482.
- Caminero, J. A., Ait, K. N., *et al.*, 2010, *Management of Tuberculosis : a guide to the essentials of good practice*, Paris:IUATLD, pp: 27-43.
- Case Management Society of America, 2007, *Case Management Adherence Guideline* version 2.0., Case Management Society of America, USA.
- Chang CH., Chen Y., Wu VC., *et al.*, 2014, *Acute Kidney Injury Due to Anti-Tuberculosis Drugs: A Five-Year Experience in an Aging Population*, BMC Infectious Disease, pp: 1-9.
- Chatzykirkou ., Hamwi I., Clajus C., *et al.*, 2010, *Biopsy Proven Acute Interstitial Nephritis After Treatment with Moxifloxacin*, Department of Nephrology and Hypertension, Institute of Pathology, Medical School Hannover Germany, pp: 1-3.
- Crofton J, Horne N, Fred M, 2002, Tuberkulosis pada Anak. Dalam : Tuberkulosis Klinis, In : Harun N (eds), 2th edn, Jakarta : Widya Medika, pp: 31-79.
- DeFalco T., Bhattacharya I., Williams, AV., Sams DM., dan Capel B., 2014, *Yolk-sac Macrophages Regulate Fetal Testis Vascularization and Morphogenesis*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 111, pp: 2384-2393.
- Devlin TM, 2011, *Textbook of Biochemistry: with Clinical Correlations, Seventh Edition*, John Wiley and Sons, New York.
- Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Timur, 2013, Program Pengembangan Pelayanan Tuberkulosis Multidrug Infections (TB-MDR) di Provinsi Jawa Timur, Surabaya.
- Drake RL, Vogl AW, Mitchell AW, 2014, Gray Dasar-Dasar Anatomi, Elsevier Pte Ltd, Singapore.
- Dunn J, Alvarez L, Zhang X, *et al.*, 2015, *Reactive oxygen species and mitochondria: A nexus of cellular homeostasis*, Elsevier B.V. pp: 473-485.

- Dykens J, Will Y, 2008, *Drug – Induced Mithochondrial Dysfunction*, A John Wiley & Sons, Inc., Publication, pp: 161.
- Eroschenko VP, 2015, *Atlas Histologi diFiore dengan Korelasi Fungsional Ed. 12*, EGC: Jakarta, Alih bahasa, Brahm U. Pendit ; editor edisi bahasa Indonesia, Y. Joko Suyono *et al.* pp: 427.
- Fattiyah I., Zubaedah T., Priyanti ZS., *et al*, 2011, *Tuberkulosis Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia*. Edisi revisi pertama, PDPI, Jakarta. pp: 189-196.
- Finn, W., Porter, G., 2003, *Urinary Biomarkers and Nephrotoxicity*, Clinical Nephrotoxins, 2th edn., Kluwer Academic Publishers, Massachusetts, pp. 621-655.
- Gouon-Evans V., Rothenberg M.E., dan Pollard JW., 2000, *Postnatal Mammary Gland Development Requires Macrophages and Eosinophils*. Development 127, pp: 2269-2282.
- Guyton, A.C., dan Hall, J.E. 2008. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. 11th edn. Jakarta: EGC
- Halliwell B, Whiteman M, 2004, *Measuring Reactive Species and Oxidative Damage In Vivo and In Cell Culture: How Should You Do It and What Do The Results Mean?*, Br J Pharmacol, 142, 231-55.
- Hardman JG., Limbird LE., 2012, *Good & Gilman Dasar Farmakologi terapi Ed. 10*, EGC: Jakarta.
- Himawan, S, 1992, *Kumpulan Kuliah Patologi*, UI Press: Jakarta.
- Hosohata K., 2016, *Role of Oxidative Stress in Drug-Induced Kidney Injury*, Osaka University of Pharmaceutical Sciences, Japan. pp: 1-10.
- International Society of Nephrology. 2001. *Drug-induced acute interstitial nephritis*. Kidney International, Vol. 60, pp: 804-817.
- Istiantoro YH, Setiabudy R, 2009, *Tuberkulostatik dan Leprostatik*, In: Ganishwara SG, Setiabudy R, Suyatna FD, et al., (eds). *Farmakologi dan Terapi Ed.*, Balai penerbit FK UI, Jakarta, pp: 613 – 632.
- Jeloka TK., 2012, *Pathophysiology of Acute Interstitial Nephritis*, Clinical Queries: Nephrology 0101, pp: 27-28.
- Junqueira LE, Carneiro J, Kelley RO, 2005, *Histologi Dasar edisi ke-11*, EGC: Jakarta, pp: 373-90.
- Katzung, Bertram G, 2013, *Farmakologi Dasar dan Klinik Edisi 12*, EGC, Jakarta.
- Kementrian Kesehatan RI. Direktorat Jendral Pengendalian Penyakit dan Lingkungan. 2012. *Strategi Nasional Pengendalian TB di Indonesia 2010-2014*. Jakarta: Direktorat Jendral Pengendalian Penyakit dan Lingkungan.

- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia., 2013. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Tuberkulosis. pp: 1-110.
- Kementerian Kesehatan RI, 2014, Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis, Jakarta : Kementerian Kesehatan RI.
- Kementrian Kesehatan RI, 2016, Infodatin : Tuberkulosis temukan obati sampai sembuh : ISSN 2442-7659, Jakarta : Kementerian Kesehatan RI.
- Kim SY, Moon A, 2012, *Drug-Induced Nephrotoxicity and Its Biomarkers, Biomolecules and Therapeutics*, pp. 268-272.
- Kodner CM., Kudrimoti A., 2003, *Diagnosis and Management of Acute Interstitial Nephritis*, The American Family Physician, pp : 2527-2534.
- Koolhaas, Jaap M, 2010, *The Laboratory Rat*, The UFAW Handbook, pp. 312 - 326.
- Krishnan N., Perazella MA., 2015, *Drug-induced Acute Interstitial Nephritis*, Iranian Journal of Kidney Diseases, Vol. 9, pp: 3-13.
- Marieb E.N, Hoehn K.N, 2015, *Human Anatomy and Physiology (10th Edition)*, California: Benjamin/Cummings Publishing Company, pp. 961-964.
- Markowitz GS., Perazella MA., 2005, *Drug Induced Renal Failure : Focus on Tubulointerstitial Disease*, Department of Pathology Colombia University, Clinica Chimica Acta 351 (2005), pp: 31-47.
- Martini Frederic H, Nath Judi L dan Bartholomew Edwin F, 2012, *Fundamentals of Anatomy & Physiology* [Buku], San Fransisco : Pearson Education, Vol. 9th.
- Maulana AI, 2014, Pengaruh Ekstrak Tauge (*Phaseolus Radiatus*) Terhadap Kerusakan Sel Ginjal Mencit (*Mus Musculus*) yang Diinduksi Parasetamol, Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta, pp: 26-27.
- Mescher AL, 2012, Histologi Dasar Junqueira Teks dan Atlas Edisi ke-11, EGC, Jakarta.
- Moore KL, Anne MR, 2012, Anatomi Klinis Dasar, Jakarta: Hipokrates, pp: 278-279.
- Muljadi JP., Givano MR., Fauzi RA., *et al.*, 2010, Gambaran Histopatologi Hepar, Paru dan Ginjal Mencit Swiss Setelah Pemberian Dosis Tunggal Ekstrak Terstandar Akar Pasak Bumi (*Eurycoma Longifolia*, Jack.), Bagian Farmakologi dan Terapi Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada, Yogyakarta, pp: 10-20.
- Munro DAD., Hughes J., 2017, *The Origins and Functions of Tissue-Resident Macrophages in Kidney Development*. Edinburgh : Frontiers in Physiology. Vol (8), pp. 1-13.
- Nathanson E., Gupta R., Huamani P., *et al.*, 2004, *Adverse Events in the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis : results from the DOTS-plus initiative*, Int J Tuberc Lung Dis 8 (11), pp: 1382-1384.

- Nawas, A., Novizar, D., Burhan, E., 2010, Identifikasi Faktor Risiko Tuberkulosis Multidrug Resistant (TB-MDR), *Majalah Kedokteran Indonesia*, 60 (12), pp: 539-540.
- Netter, Frank H, 2014, *Atlas of Human Anatomy*, 25th edn. Jakarta: Elsevier.
- Niruri, I Made, 2006. *Buku Ajar Toksikologi Umum*. Bali: Universitas Udayana.
- Palipoch S, 2013, *A Review of Oxidative Stress in Acute Kidney Injury: Protective Role of Medicinal Plants-Derived Antioxidants*, *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*: 10(4). pp: 88-93.
- Pandapotan dan Iris. 2016. *Pendekatan Diagnosis dan Tata Laksana Alergi Obat*. Volume 3 No. 1. Viewed 21 November 2018.
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2006, Pedoman & Penatalaksanaan Tuberkulosis di Indonesia, Jakarta : Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, diakses 10 Desember 2017 < <https://www.klikpdpi.com/konsensus/tb> >.
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2011, Tuberkulosis Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia, Jakarta : Indah Offset Citra Grafika.
- Price SA, Wilson LM. 2012. Patofisiologi konsep klinis proses-proses penyakit, edisi ke-6. Jakarta: EGC.
- Purnomo BB, 2012, Buku kuliah dasar-dasar urologi, Jakarta: CV Infomedika.
- Ravikumar C, Jagadeesh SS, Shivashankar BP, *et al.*, 2017, *Histopathology of Levofloxacin Induced Toxicity in Kidney and Heart after Repeated Oral administration in Dual Purpose Chicken*, *Bulletin Env. Pharmacol. Life Sci.*, Vol 6 [9] August 2017. pp: 64-69.
- Rawi S, Mourad I, Arafa N, *et al.* 2011. *Effect of ciprofloxacin and levofloxacin on some oxidative stress parameters in brain regions of male albino rats*. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. pp: 1888-1897.
- Rubin E., Gorstein F., Rubin R., Schwarting R., Strayer D. 2005. *Rubin's Pathology: Clinicopathologic Foundations of Medicine*. 4th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, pp: 22-24.
- Samson E., Unitly AJA., 2014, Ekspresi Immunoglobulin A (IgA) Pada Usus Halus Tikus Putih (*Rattus norvegicus*), Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Pattimura, pp: 385-391.
- Sarjadi. 2003. Patologi Umum. Badan Penerbit Universitas Diponegoro: Semarang.
- Sathi GA., Farahar M., Hara ES., Taketa H., Nagatsuka H., Kuboki T *et al.*, 2017, *MCSF Orchestrates Branching Morphogenesis in Developing Submandibular Gland Tissue*. *J. Cell Sci.* 130, pp: 1559-1569.
- Seely JC, Brix A, 2014, *Nonneoplastic Lesion Atlas (Kidney)*, National Toxicology Program Website, < <https://ntp.niehs.nih.gov/nnl/urinary/kidney/rtdegen/index.htm> >
- Sherwood L, 2013, *Human Physiology: From Cells To Systems*, Pacific Grove, Calif: Brooks/Cole, pp. 558-559.

- Shin SS., Pasechnikov AD., Gelmanova IY., *et al*, 2007, *Adverse Reactions Among Patients being Treated for MDR-TB in Tomsk Russia*, *Int J Tuberc Dis*; 11(12). pp: 1314-1320.
- Slomianka L. 2009. *Blue-histology Urinary System*. School of Anatomy and Human Biology - The University of Western Australia. Australia.
- Sugihartini N, Fajri MA, 2016, Gambaran Histopatologi Organ Hati dan Ginjal Mencit Balb/c setelah Pemberian Krim Ekstrak Teh Hijau (*Camellia sinensis* L.), *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia* Vol. 3 No. 1. pp: 32-38.
- Sweetman, Sean C., 2005, *Martindale The Complete Drug Reference*, 34th ed, London: Pharmaceutical Press. pp: 1458-1460.
- Syarif A., Estuningtyas A., Muchtar A., *et al*, 2007, *Farmakologi dan Terapi*, 5th edn, Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran Indonesia. Jakarta.
- Talla V, Veerareddy PR, 2013, *Oxidative Stress Induced by Fluoroquinolones on Treatment for Complicated Urinary Tract Infections in Indian Patients*, Pradesh : *Journal of Young Pharmacists*. pp: 304-309.
- Thaha M, 2012, *Acute Interstitial Nephritis*, Surabaya : Departemen Ilmu Penyakit Dalam RS. Dr. Soetomo. pp: 50-63.
- Tortora GJ, Derrickson B, 2011, *Principles of Anatomy and Physiology Maintenance and Continuity of the Human Body 13th Edition*, John Wiley & Sons, Inc, Amerika Serikat.
- Vatansever F, Melo W, Avci P, *et al*, 2013, *Antimicrobial Strategies Centered Around Reactive Oxygen Species – Bactericidal Antibiotics, Photodynamic Therapy, And Beyond*, Federation of European Microbiological Societies, pp: 1-87.
- Wilson LM, 2005, *Gangguan Sistem Ginjal*, Dalam: Anderson PS, Wilson LM (ed). *Patofisiologi Konsep Klinis Proses Penyakit Volume 2*. Edisi VI. EGC: Jakarta; pp: 873-874.
- Wiratmoko, 2015, *Tuberkulosis Multi Drug Resistant*, diakses 18 Januari 2018, < <http://www.umj.ac.id/berita-tuberkulosis-multi-drug-resistant-tbmdr.html> >.
- World Health Organization, 2011, *Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis: Emergency Update 2011*, WHO Press: Geneva.
- World Health Organization. *Global tuberculosis control*. WHO report 2012. Geneva: WHO; 2012.
- World Health Organization, 2014, *Global Tuberculosis Report 2014* [updated 2014; cited 2014 Nov 4], < www.who.int/tb/data >.
- World Health Organization, 2014, *Companion Handbook to The WHO: Guidelines for the Programmatic Management of Drug Resistant Tuberculosis*. Swiss: WHO Publication.
- World Health Organization, 2015, *Global Tuberculosis Report 2015*, Geneva.
- Yarosz EL., Chang CH., 2018, *The Role of Reactive Oxygen Species in Regulating T cell-mediated Immunity and Disease*, Department of Microbiology and

Immunology, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, MI
48109, USA, pp: 1-15.

